

# 布地奈德对大鼠变应性鼻炎最轻持续炎症反应模型 IL-12 表达的影响

李仲<sup>1</sup> 耿曼英<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究布地奈德对大鼠变应性鼻炎(AR)最轻持续炎症反应(MPI)模型的影响并观察 IL-12 的表达变化。方法:60 只健康 SD 大鼠随机分为 A、B、C、D 共 4 组,每组 15 只。A 组为阳性对照组即 AR 组,B 组为实验组即 MPI 给药组,C 组为阴性对照组即 MPI 不给药组,D 组为空白对照组。首先以含卵清蛋白(OVA)和氢氧化铝凝胶的生理盐水混合液对 A、B、C 3 组行基础致敏和强化致敏,再分别用 1% 和 0.01% 的 OVA 溶液或生理盐水长期鼻腔激发,D 组始终以生理盐水进行致敏和激发。第 36 天起每次激发前 30 min B 组给予布地奈德喷鼻,其余各组给予生理盐水代替。观察豚鼠鼻腔激发后症状(喷嚏)变化并检测鼻黏膜中嗜酸粒细胞(EOS)浸润程度、上皮细胞内细胞间黏附分子 1(ICAM-1)及 IL-12 的表达情况。结果:B 组在以 1% OVA 溶液激发时,喷嚏平均次数明显多于 D 组( $P < 0.05$ ),而与 A、C 组相比差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );改用 0.01% OVA 溶液鼻腔激发并给药后,AR 症状基本消失,与 D 组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),鼻黏膜内仍有少量 EOS 浸润,并可见上皮细胞 ICAM-1 轻度表达,但与 D 组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),B 组 IL-12 阳性表达明显,与 D 组相比差异无统计学意义。结论:布地奈德可显著抑制 AR 模型迟发相炎症反应,提高大鼠 AR MPI 模型 IL-12 的表达。

**[关键词]** 鼻炎,变应性;细胞间黏附分子 1;白细胞介素 12;布地奈德

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.03.022

**[中图分类号]** R765.21 **[文献标志码]** A

## Effect of budesonide on the expression of IL-12 in animal model of minimal persistent inflammation of allergic rhinitis in rats

LI Zhong GENG Manying

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450000, China)

Corresponding author: GENG Manying, E-mail: manying66@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the influence of budesonide on animal model of minimal persistent inflammation (MPI) of allergic rhinitis in rats and to investigate the changes of interleukin-12 (IL-12) in nasal mucosa. **Method:** Sixty Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups: group A (allergic rhinitis group), B (experimental group), C (MPI model group) and D (bland group) respectively, with fifteen animals in each group. Rats from group A, B and C were sensitized intraperitoneally by injection of suspension of ovalbumin (OVA) and aluminum hydroxide in 0.9% physiological saline. Then, repeated local booster sensitization with different concentration of OVA suspension (1% and 0.01%) or physiological saline into the nasal cavity of those rats were performed. For group D, physiological saline was used only. From 36th day, group B were given budesonide treatment for three weeks. A, C and D group were given normal saline nasal spray. Symptoms (sneezing) of rats after antigen challenge were observed and the infiltration of eosinophils (EOS) together with the expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and IL-12 in the nasal epithelial cells were also examined. **Result:** When challenged with 1% OVA, the sneezing number of rats in group B was increased markedly than that in group D ( $P < 0.05$ ). However, there was no difference between group B, A and C ( $P > 0.05$ ). When challenged with 0.01% OVA and given budesonide, the symptom of sneezing almost disappeared in group B just like that in group D and there was no difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Besides, there was still more EOS infiltrated in the nasal mucosa of rats in group C than that in group D ( $P < 0.05$ ). There was no expression of ICAM-1 in nasal epithelium of rats in group D, nevertheless, ICAM-1 was found mildly expressed in group C. IL-12 expression was significantly increased compared with group A and group C, and was no significantly difference compared with bland group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Budesonide significantly inhibited the late reaction of animal model of minimal persistent inflammation (MPI) of allergic rhinitis in rats and increase the expression of IL-12 in MPI model.

**Key words** rhinitis, allergic; intercellular adhesion molecule-1; interleukin-12; budesonide

<sup>1</sup> 郑州大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科(郑州,450000)  
通信作者:耿曼英, E-mail: manying66@126.com

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是最轻持续炎症反应(minimal persistent inflammation, MPI),也是近年来提出的新概念,是指致敏个体持续接触域下剂量变应原时,即使不出现任何症状,也可检测到其鼻黏膜内变应性炎症反应的存在。MPI的存在提示 AR 的治疗要有早期、长期的概念。ARIA(2008)<sup>[1]</sup>强调,对经过药物控制,症状消失或仍有轻微症状者仍应继续给予药物治疗。IL-12 是一个异二聚体的细胞因子,它能够上调 T 细胞表达 IFN- $\gamma$ ,促进静止的 CD4+T 细胞分化为 Th1 型细胞,抑制 Th2 型细胞因子的表达,具有广泛的免疫调节作用,在逆转 AR 发生、发展中起着重要作用。布地奈德控制 AR 速发相的临床症状已得到肯定,但其对迟发相炎症反应作用鲜有文献报道。本实验旨在研究长期应用布地奈德对大鼠 AR MPI 模型的影响及观察 IL-12 在 MPI 模型鼻黏膜表达的变化。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物及分组** 健康 SD 大鼠 60 只,清洁级,雌雄不限,体重 200~300 g,购于河南省动物实验中心。采用随机数字表法分为 4 组,每组 15 只。A 组为阳性对照组即 AR 组,B 组为实验组即 MPI 给药组,C 组为阴性对照组即 MPI 不给药组,D 组为空白对照组。

**1.1.2 试剂** 卵清蛋白(ovalbumin, OVA, Sigma, 美国),氢氧化铝凝胶(40 mg/ml, Gibco, 美国),兔抗大鼠 ICAM-1 多克隆抗体(Gibco, 美国),兔抗大鼠 IL-12 多克隆抗体(Gibco, 美国),布地奈德(阿斯利康制药有限公司,批号:LI1099)。

### 1.2 模型建立及给药

造模方法根据文献<sup>[2]</sup>报道稍作改进。

**1.2.1 致敏阶段** A、B 和 C 组大鼠于第 1 天分别以含 OVA 10 mg、氢氧化铝凝胶 0.5 ml 和 PBS 液 0.5 ml 的致敏液 I 多点(腹腔、脚掌、四肢内侧肌肉)注射,行基础致敏;第 8 天以含 OVA 1 mg、氢氧化铝凝胶 0.5 ml 和生理盐水 0.5 ml 的致敏液 II 多点注射,行强化致敏;D 组豚鼠第 1 天和第 8 天分别以生理盐水 1 ml 多点注射。

**1.2.2 激发阶段** 第 22 天起,A、B 和 C 组大鼠分别给予 1% OVA 鼻腔激发,每次 50  $\mu$ l 每侧鼻孔 25  $\mu$ l,每日 1 次,共 1 周;之后改为每周 3 次,继续激发 1 周。从第 36 天起,A 组仍以 1% OVA 滴鼻,B 和 C 组以 0.01% OVA 滴鼻,共持续 3 周;D 组大鼠始终以生理盐水滴鼻。治疗方法:于第 36 天开始对 B 组给予布地奈德进行滴鼻治疗,每次激发前 30 min 给药,剂量为 64  $\mu$ g,每日 1 次,每次每侧鼻孔 1 喷,双侧滴鼻,每周连续给药 5 d 后停止给药 2 d,共 3 周。其余 3 组均以生理盐水代替。

### 1.3 模型评价及观测指标

**1.3.1 症状学评估** 观察每次滴鼻后 30 min 内大鼠喷嚏情况,分别计数各组大鼠 5~8 周内喷嚏次数,求平均值,比较各组间是否存在差异。

**1.3.2 嗜酸粒细胞(EOS)浸润观察** 最后一次激发 24 h 后,大鼠以 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,切取鼻中隔黏膜,4%多聚甲醛溶液中固定,石蜡包埋,常规切片,苏木精-伊红染色。每只大鼠任意选取 5 张切片,每张切片任意取 5 个高倍视野( $\times 400$ )计数镜下 EOS 个数。比较各组鼻黏膜内 EOS 计数平均值。

**1.3.3 上皮细胞内细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的检测** 取各组大鼠鼻中隔黏膜石蜡切片,按照 DAB 试剂盒所示方法进行免疫组织化学染色,每只大鼠取鼻中隔黏膜切片 5 张,每张切片任意选取 5 个高倍视野( $\times 400$ 倍),测定每个视野内所有 ICAM-1 阳性区的相对积分光密度值(灰度值),最后取平均值。相对积分光密度值越高,其 ICAM-1 表达的量越高,反之亦然。

**1.3.4 IL-12 表达的检测** 取各组大鼠鼻中隔黏膜石蜡切片,行 IL-12 免疫组织化学染色,以胞质有棕色染色者为阳性细胞,检测标准同 ICAM-1。

### 1.4 统计学处理

所有数据符合正态分布,各组结果均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 16.0 软件包进行单因素方差分析,组间两两比较采用  $q$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

第 5 周,A、B、C 三组大鼠以 1% OVA 鼻腔局部激发后,均出现典型喷嚏及频繁搔鼻表现;D 组大鼠以生理盐水滴鼻,偶见喷嚏及搔鼻症状。A、B、C 组大鼠喷嚏平均次数与 D 组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 A、B、C 各组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。第 6~8 周,A 组大鼠继续以 1% OVA 滴鼻,B、C 组改为以 0.01% OVA 滴鼻,每次激发前 30 min 给予 B 组大鼠布地奈德喷鼻,A、C 两组用生理盐水代替,A 组大鼠始终出现典型喷嚏及频繁搔鼻症状;B、C 两组大鼠喷嚏及搔鼻症状明显减轻,甚至消失;D 组始终以生理盐水滴鼻,表现无明显变化。A 组大鼠喷嚏平均次数与 B、C、D 3 组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1,而 B、C、D 各组之间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

A 组大鼠鼻黏膜中可见大量 EOS 浸润,多聚集于黏膜层及黏膜下层;B、D 组大鼠鼻黏膜中无明显 EOS 浸润;C 组大鼠鼻中隔黏膜中 EOS 轻微浸润,见图 1。A、C 两组鼻黏膜 EOS 计数明显高于 B、D 两组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );同时 A 组 EOS 计数又高于 C 组,差异有统计学意义( $P <$

表 1 各组大鼠喷嚏情况

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	喷嚏平均次数			
		第 5 周	第 6 周	第 7 周	第 8 周
A 组	15	20.3±2.5	21.3±2.3	23.4±3.6	19.8±1.6
B 组	15	23.6±1.7 <sup>1)</sup>	3.8±1.0 <sup>1)</sup>	2.6±1.1 <sup>1)</sup>	2.4±0.9 <sup>1)</sup>
C 组	15	21.3±3.7 <sup>1)</sup>	4.9±1.8 <sup>1)</sup>	5.0±1.4 <sup>1)</sup>	5.5±2.1 <sup>1)</sup>
D 组	15	2.0±0.9 <sup>1)</sup>	2.4±0.7 <sup>1)</sup>	2.6±1.1 <sup>1)</sup>	2.5±0.8 <sup>1)</sup>

与 A 组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

0.05), 而 B、D 两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 1 及表 2。

ICAM-1 阳性信号主要位于鼻中隔黏膜上皮细胞、EOS、嗜碱粒细胞等炎性细胞胞质内, 呈棕褐色。A、C 组大鼠鼻中隔黏膜内可见大量 ICAM-1 阳性细胞存在, A 组鼻中隔黏膜上皮细胞内 ICAM-1 的平均灰度值明显高于 C 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 2; B 组阳性细胞极少, D 组未见 ICAM-1 阳性细胞表达, 见图 2。

IL-12 为胞质着色, 鼻黏膜中 IL-12 阳性细胞主要分布在黏膜上皮细胞和腺体上皮细胞。A、C 两组鼻中隔黏膜 IL-12 表达轻微, 明显少于 B、D

组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。同时, A 组 IL-12 阳性细胞表达少于 C 组, 差异无统计学意义 ( $P > 0.01$ )。B、D 两组差异无统计学意义 ( $P > 0.01$ )。见表 2 及图 3。

表 2 各组大鼠鼻中隔黏膜 EOS、ICAM-1、IL-12 的表达

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	EOS/个	平均灰度值	
			ICAM-1	IL-12
A 组	15	47.9±6.4	90.3±4.6	8.2±2.6
B 组	15	4.2±1.3	5.3±1.3	110.5±5.3
C 组	15	9.5±1.8	40.2±3.2	11.4±1.8
D 组	15	2.1±1.3	—	121.8±6.2

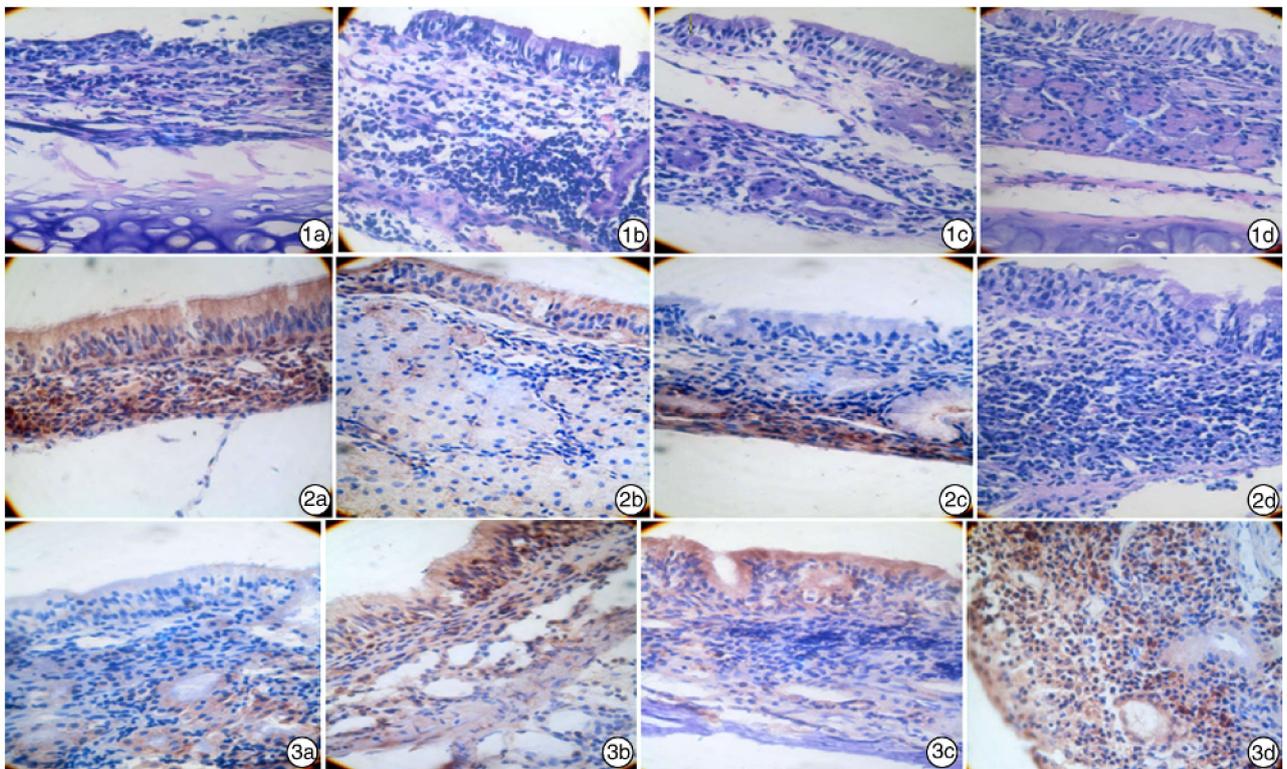


图 1 各组大鼠鼻黏膜 EOS 比较 (苏木精-伊红染色  $\times 400$ ) 1a: A 组鼻黏膜固有层中大量 EOS 浸润; 1b: B 组鼻黏膜固有层中极少 EOS 浸润; 1c: C 组鼻黏膜固有层中轻微 EOS 浸润; 1d: D 组无明显 EOS 浸润; 图 2 大鼠鼻黏膜炎性细胞 ICAM-1 的表达 (DAB  $\times 400$ ) 2a: A 组鼻黏膜上皮细胞及腺体周围大量 ICAM-1 阳性细胞, 胞质棕色颗粒; 2b: B 组偶见 ICAM-1 阳性细胞; 2c: C 组 ICAM-1 轻微表达; 2d: D 组无 ICAM-1 阳性细胞; 图 3 各组大鼠鼻黏膜 IL-12 的表达 (DAB  $\times 400$ ) 3a: A 组未见明显 IL-12 阳性细胞表达; 3b: B 组鼻黏膜上皮细胞及腺体周围大量 IL-12 阳性细胞, 胞质棕色者; 3c: C 组少量 IL-12 阳性细胞; 3d: D 组大量 IL-12 阳性细胞表达。

### 3 讨论

AR 是一个炎性反应过程,包括速发相反应和迟发相反应,促炎细胞向鼻黏膜浸润并释放炎性递质和促炎细胞因子,产生迟发相反应,此反应过程的高峰出现在变应原激发后 6~8 h,并在 24 h 或之后慢慢消退。迟发相反应可能是症状轻微或没有症状的<sup>[2]</sup>。当变应原剂量低至无法引起速发症状时,变应性炎症反应依然可以发生,包括以 EOS 为主的炎细胞轻微浸润和上皮细胞轻微表达 ICAM-1,这就是 MPI,即 AR 患者鼻黏膜内存在迟发相炎症反应<sup>[3]</sup>。只要这种阈下剂量变应原长期持续存在,鼻黏膜炎症反应也会变得慢性化和持续化。重塑是指机体对损伤组织进行修复动态的结果,是由于反复损伤而最后导致正常组织结构不能恢复,或不正常的修复过程而导致永久性结构异常。长期抗原刺激下,致敏豚鼠鼻黏膜会发生组织重塑<sup>[4]</sup>。那么,AR 的治疗就不仅仅是减轻速发症状的短暂过程,而是一个长期的抗炎过程,防止或抑制组织重塑。MPI 状态下鼻黏膜有少量 EOS 浸润及 ICAM-1 轻微表达,而 EOS 浸润及 ICAM-1 表达是变应性炎症反应的标志<sup>[5]</sup>。EOS 浸润增多是 AR 病理改变的主要特征,是 AR 发病机制中的中心环节<sup>[6]</sup>。

AR 发病机制属 I 型变态反应,Th1/Th2 失衡理论是 I 型变态反应性疾病发病机制的最主要学说之一。多种因素可影响两类 Th 细胞的分化和相互转化,其中微环境中细胞因子的种类是影响 Th 细胞分化的关键因素<sup>[7]</sup>。近年来,人们发现 IL-12 作为一种 Th1 型细胞因子,具有广泛的免疫调节作用,在逆转 AR 发生及发展中有着重要的作用。IL-12 可直接抑制 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-10 的产生,并促进 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$ 、IL-2 等的产生,同时增加抗原特异性 T 细胞的数量<sup>[8]</sup>。邓秋等<sup>[9]</sup>在对 AR 小鼠模型的实验中,发现 AR 小鼠鼻黏膜 IL-12 的表达明显低于正常小鼠鼻黏膜,而用糖皮质激素布地奈德在激发前局部鼻腔滴鼻干预的 AR 小鼠鼻腔 IL-12 的表达明显增高,而 EOS 浸润则与 IL-12 的表达恰恰相反。另有研究发现 IL-12 基因治疗能抑制鼻黏膜中 IL-5 的表达和 EOS 的浸润<sup>[10]</sup>。IL-12 通过对细胞因子的调节,能抑制特异性 IgE 的产生,同时抑制肥大细胞及嗜碱性粒细胞产生 Th2 细胞因子及抑制其脱颗粒反应<sup>[11]</sup>。可见,IL-12 能从 AR 免疫反应的各个环节抑制其发生,与 AR 的发生有着密切的关系。基于此,IL-12 在 AR MPI 期的表达变化值得我们研究。本实验结果显示:B、D 两组大鼠鼻黏膜大量表达 IL-12 阳性细胞,A、C 两组表达较少,这与文献报道一致。说明在 MPI 阶段,IL-12 的表达下调,经布地奈德治疗后 IL-12 表达明显增高,这可能与布地

奈德抑制 MPI 迟发相炎症反应有关。

近年来,国内外许多研究表明,细胞黏附分子在 AR 发病机制中起着重要作用。ICAM-1 是黏附分子免疫球蛋白超家族成员之一,是 LFA-1 的配体,以配体-受体相对应的形式发挥作用。机体正常状态下,ICAM-1 呈低水平表达。在变态反应性炎症中,ICAM-1 通过与 LFA-1 结合,使 T 细胞黏附于抗原提呈细胞、内皮细胞、上皮细胞和各种靶细胞,进而以 EOS 为主的炎性细胞选择性聚集于炎症和免疫反应局部,导致变态反应的发生。ICAM-1 对变应性炎症中 EOS 的聚集激活也有重要的作用。EOS 表面的 LFA-1 受到刺激后迅速上调,与内皮细胞表达的 ICAM-1 结合,有助于 EOS 黏附,在 EOS 通过内皮细胞间隙时起关键作用<sup>[12]</sup>。因此,AR 的最佳策略是减轻速发症状的同时,降低鼻黏膜内各种炎性细胞浸润和促炎细胞因子表达,从而把炎症反应降到最低。本实验结果显示:A、B 和 C 组大鼠经致敏及鼻腔激发后,均出现了典型 AR 症状,D 组大鼠无症状,第 6~8 周只有 A 组大鼠有明显喷嚏症状。组织病理切片显示 A 组大鼠鼻黏膜水肿、炎性明显,组织间可见大量 EOS 散在,上皮细胞杯状细胞增生明显,ICAM-1 阳性表达明显。D 组大鼠鼻黏膜内几乎见不到 EOS 且无 ICAM-1 阳性细胞的表达,C 组大鼠症状基本消失,鼻黏膜少量 EOS 浸润,ICAM-1 轻微表达,但明显少于 A 组。表明 ARMPI 模型成功建立。B 组大鼠给予布地奈德干预后鼻黏膜无水肿和炎性表现,几乎没有 EOS 浸润和 ICAM-1 的表达,表明布地奈德有效地抑制了 EOS 在鼻黏膜的浸润和 ICAM-1 的表达。糖皮质激素是治疗 AR 的一线药物,是目前治疗 AR 的最有效的药物<sup>[13]</sup>。布地奈德是一种强效局部用糖皮质激素,治疗 AR 疗效较好<sup>[14]</sup>,它可以影响炎症递质的合成和释放,并调节细胞因子和 EOS 等,减少参与免疫的淋巴细胞数目,控制鼻腔的迟发性变态反应,促进细胞内抗炎蛋白的合成<sup>[15]</sup>。可以从多个途径阻断和控制 AR 的症状和发展。本研究结果表明,布地奈德鼻喷剂能有效控制无症状表现但存在持续炎症的迟发相反应,且能抑制 MPI 的发生、发展。对于临床上能找到一种既能减少糖皮质激素用量,又能提高疗效的方法有着重要的意义。布地奈德小剂量 MPI 期应用或许是一种新的用药途径,但由于本实验干预时间短,其长期作用尚需进一步研究。

### 参考文献

- [1] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63: 8-160.

- [2] RIVERA J, GILFILLAN A M. Molecular regulation of mast cell activation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 117: 1214-1225.
- [3] 雷菲, 朱冬冬, 孔红, 等. 豚鼠实验性变应性鼻炎最轻持续炎症反应模型的建立[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 43(6): 443-446.
- [4] 余文煜, 董震. 实验性变应性鼻炎鼻黏膜组织重塑的特点[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(1): 48-53.
- [5] OHASHI Y, NAKAI Y, TANAKA A, et al. Clinical role of soluble adhesion molecules during immunotherapy for perennial allergic rhinitis[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998, 124: 41-45.
- [6] MILANESE M, RICCAV, CANONICA G W, et al. Eosinophils, specific hyperreactivity and occurrence of late phase reaction in allergic rhinitis[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2005, 37: 7-10.
- [7] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 156-156.
- [8] MARSHALL J D, SECRIST H, DEKRUYFF B H. IL-12 inhibits the production of IL-4 and IL-10 in allergen-specific human CD4+ T lymphocytes[J]. *J Immunol*, 1995, 155: 111-117.
- [9] 邓秋, 周芸, 杨军, 等. 变应性鼻炎动物模型白细胞介素 12 与嗜酸性粒细胞的变化[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006, 13(2): 113-116.
- [10] 周兵, 韩德民, 王彤, 等. 内细胞介素 12 基因治疗小鼠变应性鼻炎的实验研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(6): 444-448.
- [11] LIU M, ZHENG S, WANG X, et al. Regulatory roles of IL-12, IL-4 and IFN-gamma on IgE synthesis in atopic patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1999, 112: 550-553.
- [12] 张秋贵, 李薇, 郑东淑, 等. 细胞间黏附分子-1 和白细胞介素-6 在变应性鼻炎鼻和支气管黏膜中的表达及意义[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2004, 18(5): 261-264.
- [13] NIELSEN L P, MYGIND N, DAHL R. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis superior relief[J]. *Drugs*, 2001, 61: 1563-1579.
- [14] FOKKENS W J, CSERHATI E, DOS SANTOS J M, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002, 89: 279-284.
- [15] DALEY-YATES P T, BAKER R C. Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops and aqueous nasal spray formulations[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51: 103-108.

(收稿日期: 2014-09-27)

(上接第 269 页)

## 参考文献

- [1] BOUSQUET J, KHALTAEV N, CRUZ A A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the world health organization, GA(2)LEN and AllerGen)[J]. *Allergy*, 2008, 63: 8-160.
- [2] ALVAREZ-CUESTA E, BOUSQUET J, CANONICA G W, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy[J]. *Allergy*, 2006, 61: 1-20.
- [3] TANAKA K, OKAMOTO Y, NAGAYA Y, et al. A nasal allergy model developed in the guinea pig by intranasal application of 2,4-toluene diisocyanate[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 1988, 85: 392-397.
- [4] WILLS-KARP M, LUYIMBAZI J, XU X, et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma[J]. *Science*, 1998, 282: 2258-2261.
- [5] 岑士青, 蔡利华, 吕小萍. 孟鲁司特对变应性鼻炎患者血清 Th1/Th2 细胞因子水平的影响及疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2013, 51(28): 64-65, 81.
- [6] ZHU Z, HOMER R J, WANG Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103: 779-788.
- [7] HARTL D, HE C H, KOLLER B, et al. Acidic mammalian chitinase is secreted via an ADAM17/epidermal growth factor receptor-dependent pathway and stimulates chemokine production by pulmonary epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 33472-33482.
- [8] HOLLAK C E, VAN WEELY S, VAN OERS M H, et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity, a novel hallmark of Gaucher disease[J]. *J Clin Invest*, 1994, 93: 1288-1292.
- [9] A L SULEIMANI Y M, WALKER M J. Allergic rhinitis and its pharmacology[J]. *Pharmacol Ther*, 2007, 114: 233-260.
- [10] ZHU Z, ZHENG T, HOMER R J, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2 inflammation and IL-13 pathway activation[J]. *Science*, 2004, 304: 1577-1577.

(收稿日期: 2014-08-25)